



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (Osler-Rendu-Weber-Syndrom)

Stöwhas, Anne-Christin ; Guldenschuh, Irene ; Andreisek, Gustav ; Haller, Christlieb

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001197>

Other titles: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Rendu-Weber syndrome)

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-84419>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Stöwhas, Anne-Christin; Guldenschuh, Irene; Andreisek, Gustav; Haller, Christlieb (2013). Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (Osler-Rendu-Weber-Syndrom). *Praxis*, 102(2):67-74; quiz 75.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001197>

Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Osler-Rendu-Weber-Syndrom)



Definition und Leitsymptome ((Ü1))

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT; Synonym: Morbus Osler, Osler-Rendu-Weber-Syndrom) ist eine genetisch heterogene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung gekennzeichnet durch 1. charakteristische Haut- und Schleimhautläsionen, 2. chronische Blutungsneigung (insbesondere Epistaxis, oft mit Eisenmangelanämie), 3. variable vaskuläre Malformationen in Lunge, Leber und Gehirn. Die Prävalenz beträgt weltweit ca. 1:8000.



Klinik und Komplikationen ((Ü1))

Erstes Symptom der Erkrankung ist die Epistaxis, die in der Regel der Ausbildung der kutanen Teleangiektasien vorausgeht. Neben den teilweise schweren Blutverlusten durch Epistaxis und gastrointestinale Blutungen können arteriovenöse Malformationen in Lunge, Leber und Gehirn den klinischen Verlauf durch funktionell bedeutsame arteriovenöse Kurzschlussverbindungen (*shunts*) bestimmen. Die Blutungsneigung ist auf eine erhöhte Fragilität der Gefäße zurückzuführen. Ursache hierfür ist eine mikrovaskuläre Differenzierungsstörung durch Defekte in der endothelialen Signaltransduktionskette des *transforming growth factor β* (TGF β) [1]. Teleangiektatische Gefäßmissbildungen der nasalen und gastrointestinalen Mukosa stehen bei den Blutungskomplikationen des M. Osler im Vordergrund, wohingegen arteriovenöse Malformationen (AVM) mit diversen klinischen Auswirkungen vor allem in der Lunge, der Leber und im Gehirn vorkommen [1].

Die Diagnose der HHT wird klinisch nach den Curaçao-Kriterien gestellt (Tab. 1). Daneben ist die molekulargenetische Diagnostik der HHT möglich. Allerdings handelt es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung mit einer Vielzahl von Mutationen (Deletionen, Insertionen, Spleissvarianten etc.) an mindestens vier bekannten Genloci [1]. Die molekulargenetische Untersuchung ist daher nicht trivial und kaum zum Ausschluss einer HHT geeignet. Der Hauptstellenwert der molekulargenetischen Diagnostik liegt in der Untersuchung asymptomatischer Familienangehöriger eines Index-Patienten mit bekanntem Gendefekt, da sich die Krankheit erst mit höherem Alter manifestieren kann. Allerdings ist die klinische Ausprägung auch innerhalb einer Familie variabel, sodass bei asymptomatischen Genträgern eine sorgfältige Aufklärung über Nutzen/Risiko der präklinischen Diagnosestellung erforderlich ist; wegen der häufigen Oligosymptomatik ist die pränatale Diagnostik in der Regel nicht indiziert.

85% der bekannten Gendefekte betreffen die Gene ENG und ACVRL1 in Endothelzellen: ENG kodiert für Endoglin, ACVRL1 für *activin receptor-like kinase-1* (ALK-1), die eine Schlüsselfunktion bei der TGF β -Signaltransduktion innehaben [1]. Störungen dieser Signaltransduktionskaskade sind auch mit pulmonaler arterieller Hypertonie assoziiert, so dass manche Patienten mit HHT zusätzlich einen Lungenarterienhochdruck entwickeln. Die übrigen 15% der bekannten Mutationen betreffen unterschiedliche Gene, von denen SMAD-4, das an der intrazellulären Signaltransduktion des TGF β beteiligt ist, eine klinisch relevante Sonderstellung einnimmt: Mutationen dieses Gens sind sowohl mit HHT als auch mit juveniler Polyposis assoziiert, sodass diese Patienten wegen des hohen Entartungsrisikos der Polypen häufiger endoskopischer Kontrolluntersuchungen bedürfen.

Abgesehen davon entzieht sich die altersabhängige und individuell äusserst variable Ausprägung der Krankheitssymptome einer eindeutigen Genotyp-Phänotyp Korrelation. Allenfalls erscheint der klinische Verlauf bei Mutationen im ACVRL1-Gen («HHT2») insgesamt milder, allerdings mit häufigen hepatischen Gefässmissbildungen. Im Vergleich dazu treten bei Patienten mit Mutationen des ENG-Gens («HHT1») eher pulmonale und zerebrale arteriovenöse Malformationen auf.

((Hier Tab.1))

Tab. 1: Die Curaçao-Kriterien zur Diagnosestellung der HHT

1. Epistaxis: Spontan und rezidivierend

2. Teleangiektasien: Multipel und charakteristisch lokalisiert:
Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase

3. Viszerale Manifestation:

- Gastrointestinale Teleangiektasien (evtl. blutend)
- Pulmonale arteriovenöse Malformationen
- Hepatische AV-Malformationen
- Zerebrale AV-Malformationen

4. Positive Familienanamnese: Ein Verwandter ersten Grades mit HHT nach diesen Kriterien

Nach Anzahl der erfüllten Kriterien ergibt sich die Diagnose für das Vorliegen einer HHT
3 oder 4 Kriterien erfüllt: Diagnose sicher; 2 Kriterien erfüllt: Diagnose möglich oder verdächtig; 1 oder 0 Kriterien erfüllt: Diagnose unwahrscheinlich.

Klinisches Spektrum der HHT ((Ü2))

Epistaxis ((Ü3))

Über 90% der HHT-Patienten leiden an Epistaxis, die bereits in den ersten Lebensjahren auftreten kann und deren Schweregrad mit dem Alter zunimmt. Die Ausprägung der Epistaxis ist intra- und interindividuell sehr variabel und reicht von gelegentlichen selbstlimitierten Episoden bis zu lebensbedrohlichen akuten Notfällen infolge kreislaufwirksamer, transfusionspflichtiger Blutungen. Nicht selten besteht eine Eisenmangelanämie durch die chronisch rezidivierende Epistaxis, die die Substitution von Eisen, bzw. die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erfordert.

Die Befeuchtung der Nasenschleimhaut durch geeignete Salben sowie die Vermeidung mechanischer Schäden gelten als therapeutische Basissmassnahmen. Bei allen Formen der Nasentamponade ist darauf zu achten, dass nicht-haftende Materialien verwendet werden, damit es bei Entfernung der Tamponade nicht erneut zur Blutung aus den fragilen Gefässkonvoluten kommt. Zur Rezidivprophylaxe der Epistaxis wird häufig Tranexamsäure gegeben trotz des erhöhten Thromboserisikos, nicht nur wegen der antifibrinolytischen Wirkung sondern auch wegen der Verbesserung der endothelialen Signaltransduktion [2]. Ausgehend von einer Dysregulation der Angiogenese durch eine insuffiziente endotheliale TGFβ-Signaltransduktion wurde der monoklonale Antikörper Bevacizumab gegen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) zur Rezidivprophylaxe der Epistaxis in kleineren Fallserien erfolgreich eingesetzt [3]. Andere Berichte zeigen, dass sowohl Schweregrad als auch Häufigkeit der Epistaxis durch die orale Gabe des selektiven Östradiolrezeptormodulators Raloxifen bei HHT vermindert wird, vereinbar mit einer an endothelialen Zellkulturen beobachteten Raloxifen-induzierten Erhöhung der endothelialen Expression von Endoglin und ALK-1 [4]. Auch für Östrogene, Antiöstrogene und Thalidomid sind therapeutische Effekte bei HHT beschrieben worden.

Kutane Teleangiektasien ((Ü3))

Kutane Teleangiektasien sind bei ca. 70% der Patienten mit M. Osler nachweisbar, bei der Hälfte fallen sie vor dem 30. Lebensjahr auf [5]. Sie imponieren als wenige Millimeter grosse, teils erhabene Hautveränderungen an den Prädilektionsstellen Gesicht, Lippen und Fingerspitzen. Die rote Farbe der Läsionen ist mit dem Glasspatel wegdrückbar, um bei Nachlassen des Drucks sofort wieder durch zentrale Gefässauffüllung zu erscheinen. Blutungen aus kutanen Teleangiektasien sind selten, aber mitunter schwer zu stillen. Im Allgemeinen sind die Teleangiektasien nicht therapiebedürftig, können aber bei entsprechendem Leidensdruck in Folge kosmetischer Belastung durch Lasertherapie erfolgreich behandelt werden.

Gastrointestinale Teleangiektasien ((Ü3))

Tests für okkultes Blut im Stuhl sind bei Patienten mit HHT wegen des häufig im Rahmen der Epistaxis verschluckten Blutes nicht aussagekräftig. Andererseits können auch HHT-Patienten an Darmkrebs erkranken, so dass die endoskopische Vorsorgeuntersuchung bei Patienten mit HHT grundsätzlich sinnvoll ist. Im besonderen Mass gilt dies für Patienten mit HHT und juveniler Polyposis, bzw. der SMAD4-Mutation, da die Polypen bei diesen Patienten ein hohes Entartungsrisiko aufweisen. Die Behandlung der gastrointestinalen Blutungen bei Patienten mit HHT entspricht im Wesentlichen der Therapie bei Patienten ohne HHT. Für die endoskopische Behandlung von gastrointestinalen teleangiektatischen Blutungen kommen neben verschiedenen Lasertechniken vor allem die Argongaskoagulation zum Einsatz. Zur pharmakologischen Unterstützung, bzw. Rezidivprophylaxe werden im Wesentlichen die gleichen Substanzen wie bei Epistaxis gegeben, ohne dass aktuell eine evidenzbasierte pharmakologische Standardtherapie verfügbar ist.

Pulmonale AV-Malformationen (PAVM) ((Ü3))

PAVM können sich in jedem Lebensalter ausbilden und tendieren zur Grössenzunahme im Verlauf. Obwohl PAVM selten auch Hämoptysen verursachen, besteht die klinische Hauptproblematik im Gegensatz zu Teleangiektasien der nasalen und gastrointestinalen Schleimhäute nicht in Blutungen, sondern in Kurzschlussverbindungen zwischen arteriellen und venösen Gefässen. Durch diese shunts werden in der Lunge sowohl die Filterfunktion der Kapillaren als auch deren Oxygenierungsfunktion umgangen, so dass bei grossen Shunts eine arterielle Hypoxie durch Beimengung venösen Blutes und eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels auftreten. Darüber hinaus ist durch die direkte Verbindung zwischen venösem und systemischem Kreislauf sowohl das Risiko für thromboembolische als auch für infektiöse neurologische Komplikationen deutlich erhöht: Sowohl Apoplex/TIA wie auch Hirnabszesse treten bei PAVM gehäuft auf. Durch Ausschaltung der Kurzschlussverbindungen können diese Komplikationen effektiv verhindert werden [6]. Deshalb soll auch bei asymptomatischen HHT-Patienten nach PAVM proaktiv gesucht werden. *State-of the art* ist die Abklärung der Lunge mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie, die in unklaren Fällen durch die invasive Pulmonalisangiographie ergänzt werden kann. Letztere bietet gleichzeitig auch therapeutische Möglichkeiten durch selektive oder superselektive Embolisation der zuführenden Gefässe mittels verschiedener Embolisationsmaterialien (Coils, Partikel, Gel, etc). Die chirurgische Ausschaltung der PAVM bleibt als Methode der letzten Wahl, wenn andere Therapieoptionen inkl. der Embolisation nicht möglich sind oder nicht erfolgreich waren.

Angeichts des Blutungsrisikos des Grundleidens wird die Indikation zur Thromboembolieprophylaxe durch Antikoagulation meist zurückhaltend gestellt, obwohl die HHT keine absolute Kontraindikation gegen eine Antikoagulation ist; nach neueren Daten ist bei erhöhtem Thromboserisiko Patienten mit HHT eine Thromboembolieprophylaxe nicht vorzuenthalten [1]. Wegen des Gehirnabszess-Risikos wird Patienten mit HHT, bei denen PAVMs nicht sicher auszuschliessen sind, die vorbeugende Antibiotikaeinnahme analog zur

bakteriellen Endokarditisprophylaxe empfohlen. Auch nach erfolgreichem Verschluss der PAVM sollte alle fünf Jahre eine Kontrolluntersuchung zum Ausschluss neugebildeter AVM stattfinden [7].

Hepatische arteriovenöse Malformationen (HAVM) ((Ü3))

Bei den HAVM sind prinzipiell drei Arten von Kurzschlussverbindungen möglich, die in verschiedener Ausprägung im gleichen Patient vorkommen können: 1. Shunt zwischen Leberarterie und Lebervene, dadurch Volumenbelastung des linken Ventrikels, die in eine *high-output* Herzinsuffizienz münden kann, 2. Shunt zwischen Leberarterie und Pfortader mit entsprechender portaler Hypertension und 3. Shunt zwischen Pfortader und Lebervenen, dadurch Umgehung der metabolischen «Entgiftungsfunktion» der Leber mit hohem Risiko einer hepatischen Enzephalopathie.

Die meisten Patienten mit HAVM sind asymptomatisch. Bei ausgeprägten intrahepatischen shunts kann sich eine schwere, therapierefraktäre Herzinsuffizienz (*high output cardiac failure*) entwickeln. Die klinische Lebersymptomatik gleicht einer Leberzirrhose mit Zeichen der portalen Hypertension und/oder rezidivierenden Enzephalopathie-Episoden, oft ausgelöst durch gastrointestinale Blutungen oder verschlucktes Blut im Rahmen von Epistaxis. Durch die Störung der intrahepatischen Hämodynamik entsteht das Bild einer sogenannten Pseudozirrhose mit nodulärer Fibrosierung allerdings im Gegensatz zur typischen Zirrhose ohne Zerstörung der Parenchymarchitektur. Die Leberfunktionsparameter im Blut und die Syntheseleistungen der Leber sind charakteristischerweise weniger stark beeinträchtigt als bei einer «echten» Zirrhose.

Für Diagnose und Verlaufskontrolle nimmt die Duplexsonographie der Leber eine zentrale Stellung ein, da sie nicht nur die Strukturveränderungen des Parenchyms zeigt, sondern auch die Darstellung der intrahepatischen Shunts und die Messung der Flussgeschwindigkeit in den Lebergefäßen nicht-invasiv in Echtzeit erlaubt (Abb. 2). Durch Magnetresonanztomographie (MRT) oder beschränkt auch durch Computertomographie lassen sich die Strukturveränderungen der Leber ebenfalls nachweisen. Die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT kann zudem arterielle oder portovenöse Shunts gut darstellen. Die Verwendung leberspezifischer Kontrastmittel, welche überwiegend biliär ausgeschieden werden, können zudem zum Nachweis biliärer Veränderungen und zur Charakterisierung unklarer fokaler Leberläsionen eingesetzt werden. Moderne MRT-Methoden erlauben auch die quantitative Beurteilung des Leberparenchyms bzgl. Verfettungsgrad, Eisenüberladung oder Fibrosegrad. Allgemein erlauben die Schnittbildverfahren vor allem bei Folgeuntersuchungen eine gute Dokumentation und somit Quantifizierung der hepatischen Veränderungen (Abb. 3). In seltenen Fällen kann auch bei den HAVM ein interventionell-radiologischer Eingriff durchgeführt werden, wobei grundsätzlich sowohl der arterielle, portal-venöse, venöse und biliäre Gefäßsschenkel methodisch zugänglich ist. Leberbiopsien sind wegen des hohen Blutungsrisikos kontraindiziert.

Bei schwerem Leberbefall und/oder Herzinsuffizienz infolge eines hohen intrahepatischen Shuntvolumens ist aktuell die Lebertransplantation die Therapie der Wahl. Zukünftig könnte allerdings auch eine pharmakologische Reduktion des Shuntvolumens zur Verbesserung der Herzinsuffizienz und/oder Leberfunktion möglich sein: Bei 20 von 24 Patienten mit hämodynamisch relevanten hepatischen AVM führte die Gabe des VEGF-Antikörpers Bevacizumab zu einer Reduktion des Shunt-Volumens, bzw. des *cardiac index* [8].

((hier etwa Abb. 1,2,3))

Zerebrale Gefäßmalformationen (CVM) ((Ü3))

CVM treten bei Patienten mit HHT vermehrt auf [5]. Meist sind sie klinisch stumm, können aber mit neurologischen Symptomen wie Cephalgien, Epilepsien oder intrazerebralen Blutungen assoziiert sein. Bei Patienten mit HHT und neurologischen Störungen ist zusätzlich zu beachten, dass thromboembolische und/oder infektiologische Komplikationen durch klinisch inapparente PAVM vorliegen könnten. Daher ist die Indikation zur zerebralen Bildgebung bei diesen Patienten prinzipiell grosszügig zu stellen.

Als Goldstandard für die Diagnosesicherung von CVM gilt heute die Kernspintomographie mit MR-Angiographie. Wegen der potenziell schweren neurologischen Komplikationen durch zerebrale oder spinale VM wird in der Literatur diskutiert, CVM auch bei asymptomatischen Patienten bereits im Kindesalter durch entsprechende Bildgebung aktiv zu suchen, um sie gegebenenfalls präemptiv zu behandeln. Dieser Gedanke hat Eingang gefunden in den jüngsten internationalen HHT-Consensus Report, allerdings als schwache Empfehlung bei einem Evidenzgrad von III [7], die in verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt wird [1]. Die Indikationsstellung zur weiterführenden Therapie asymptomatischer CVM bedarf der differenzierten Analyse unter Berücksichtigung der Ausdehnung, Anzahl und Lokalisation der AVM, sowie der Risikoabschätzung von natürlichem Verlauf und therapeutischer Intervention. Prinzipiell stehen mit der Katheterembolisation, der mikrochirurgischen Exzision sowie der stereotaktischen Radiotherapie verschiedene effektive Therapieverfahren für CVM zur Verfügung. In dem Spannungsfeld zwischen natürlichem und therapeutischem Risiko kommt der differenzierten Patientenaufklärung eine besondere Bedeutung für die individualisierte Behandlung zu.

Zusammenfassung und Ausblick ((Ü1))

Die nicht-hämorrhagischen Manifestationen der HHT finden häufig weniger Beachtung als die offensichtliche Epistaxis, obwohl gerade der Befall innerer Organe die Prognose bestimmt. Eine evidenzbasierte pharmakologische Therapie dieser vaskulären Regulations- und Differenzierungsstörung ist zurzeit nicht verfügbar. Die bedeutenden Fortschritte der Molekulargenetik weisen jedoch den Weg für die Entwicklung kausaler Therapiekonzepte dieser Erkrankung mit Modellcharakter für die zelluläre Pathophysiologie des Endothels.

Fallbericht zu «hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie»



Anamnese des Patienten ((Ü1))

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Stationäre Zuweisung eines 78-jährigen Patienten mit unklarer Vigilanzminderung, nachdem eine externe kraniale Computertomographie keinen richtungsweisenden Befund erbracht hatte.

Bei dem Patienten ist langjährig ein M. Osler mit typischen Hautveränderungen im Gesicht (Abb. 1) bekannt, der bei rezidivierender Epistaxis und einhergehender Anämie mit Tranexamsäure und Eisensubstitution behandelt wird.

Neben mehrfacher rhinologischer Behandlung wegen ((was??)) war wenige Wochen vor der stationären Aufnahme eine endoskopische Mukosektomie bei antralen schweren Dysplasien des Magens durchgeführt worden. Daneben war bei dem Patient eine Herzinsuffizienz mit chronischen Beinödemen infolge einer valvulären Herzerkrankung mit hochgradiger Aorteninsuffizienz sowie Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz und chronischem Vorhofflimmern bekannt. Wegen rezidivierender kognitiver

Bei Eintritt präsentierte sich ein Patient in reduzierten, agitierten und verwirrten Allgemeinzustand. Sie erheben einen Status und führen eine Laborbestimmung durch.

Störungen war bereits 2010 eine gerontopsychiatrische Abklärung erfolgt ohne sichere Diagnose. Ausserdem war nach zweimaliger Staphylokokkensepsis und chronischer Staphylokokkenbesiedlung der Nase eine lokale Eradikationstherapie durchgeführt worden.

Relevante Nebendiagnosen ((Ü3))

- Hypertensive und valvuläre Herzkrankheit
- Chronisches Vorhofflimmern
- Chronische Niereninsuffizienz
- Typ-2-Diabetes mellitus
- Morbus Osler mit rez. Epistaxis und Eisenmangelanämie
- COPD Gold II
- Dysplasien Magenantrum

Aktuelle Therapie ((Ü3))

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| Tranexamsäure 500 mg | 2-2-2 |
| Esomeprazol 40 mg | 1-0-1 |
| Diltiazem 180 mg | 1-0-0 |
| Torasemid 200 mg | 0,25-0-0 pausiert |
| Tiotropium 18 µg Inhalation | 1-0-0 |
| KCl Retard Dragee 8 mmol | 2-0-0 |



Befunde des Patienten ((Ü1))

Weg zur Diagnose/Kommentar ((Ü1))

Status ((Ü2))

78-jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Gewicht 80,9 kg, Grösse 178 cm, BMI 25,5 kg/m², Kerntemperatur 37,2°C. Blutdruck 148/107 mmHg, Puls 109/min, unregelmässig. Wach, nicht allseits orientiert (nur örtlich orientiert).

Neurologisch: Pupillen isokor und seitengleich lichtreagibel, Hirnnervenstatus kursorisch unauffällig, grobe Kraft nicht ausführbar.

Motorik: Tonus und Trophik der Arme beidseits reduziert. Tonus und Trophik der Beine beidseits reduziert. Kein Tremor oder andere unwillkürliche Bewegungen.

Koordination: Diadochokinese, Finger-Nasen-Versuch, Kniehackenversuch nicht ausführbar.

Stand und Gang: Romberg nicht möglich

Im Status präsentiert sich ein zeitlich und zur Person desorientierter Patient. Neurologisch war die Motorik beidseits reduziert, der Romberg nicht möglich.

Die Milz und Leber war klinisch nicht vergrössert palpabel.

Weitere Befunde ((Ü2))

Routinelabor ((Ü3))

Hämoglobin 97 g/dl ↓ (Norm 11,7-15,3)

Laborchemisch imponiert ein erhöhtes Ammoniak von 69 µmol/L bei normwertiger AST und ALT. Der connected number test ist pathologisch.

| | | | |
|---|------------|------------------|--|
| Thrombozyten | 173 G/L | ↓ (Norm 143-400) | Sie veranlassen eine Abdomensonografie und ein MRI Abdomen. In der Oberbauchsonografie zeigten sich eine Leberzirrhose mit AV-Malformationen und portovenöse Shunts bei bekanntem M. Osler. |
| INR | 1,2 | (Norm <1,2) | |
| Natrium | 143 mmol/l | (Norm 136-145) | |
| Kalium | 3,3 mmol/l | (Norm 3,3-4,5) | |
| Kreatinin | 105 µmol/l | (Norm 62-106) | |
| CRP | 17 mg/l | ↑ (Norm <5) | |
| Bilirubin | 14 µmol/l | (Norm <21) | |
| AST | 29 U/l | (Norm <50) | |
| ALT | 12 U/l | (Norm 10-50) | |
| LDH | 485 U/l | ↑ (Norm 240-480) | |
| Albumin | 32 g/l | ↓ (Norm 40-49) | |
| Ammoniak | 69 µmol/l | ↑ (Norm 9-30) | |
| Weitere Abklärungen ((Ü2)) | | | |
| Duplexsonographie der Leber: Die Leber weist eine unregelmässige Oberfläche auf, dopplersonographischer Nachweis multipler arteriovenöser Kurzschlussverbindungen (Shunts, Abb. 2) | | | |
| MRI der Leber: Diffus über die Leber verteilte, hypervaskuläre Läsionen vereinbar mit multiplen AV-Malformationen bei M. Osler (Abb. 3). | | | |



Therapie und Verlauf des Patienten ((Ü1))

Bei Eintritt präsentierte sich ein tachykarder, desorientierter und hypovolämer Patient. In einer von vier **BK** **((Autor: bitte ausschreiben))** und im Katheterurin konnte E. coli nachgewiesen werden, sodass der delirante Zustand des Patienten zusätzlich zur Exsikkose durch eine Urosepsis (Temp >40°C) erklärbar war. Unter der resistenzgerechten i.v.-Therapie mit Piperacillin/Tazobactam und Volumengabe kam es zur klinischen Besserung mit Rückgang des Fiebers und des CRP, sowie regredienten Nierenretentionsparametern (GFR von 67 ml/min). Eine Computertomographie des Abdomens im Rahmen der Fokussuche bei Bakteriämie zeigte auffällige Veränderungen der Leberstruktur, die zunächst als Leberzirrhose mit multiplen Leberabszessen interpretiert wurden. Anamnestisch, serologisch oder laborchemisch ergaben sich keine Hinweise auf eine Leberzirrhose oder sonstige vorbekannte Lebererkrankung. Während des stationären Verlaufs entwickelte der Patient mehrfach enzephalopathische Episoden (Ammoniakkonzentration bis 195 µmol/l) mit Halluzinationen und Vigilanzminderung, jeweils im Gefolge von Epistaxis – eine gastrointestinale Blutung wurde endoskopisch ausgeschlossen. Die weitere Abklärung der Leberfunktion mittels MRI und differenzierter Dopplersonographie der intra- und extrahepatischen Lebergefäße zeigte eine diffuse Durchsetzung der Leber mit vaskulären Malformationen und hohem Blutfluss (Abb. 1 und 2). Zusammenschauend sind diese Befunde typisch für die Leberbeteiligung bei M. Osler: Die morphologischen Befunde weisen auf den pseudozirrhotischen Umbau des Leberparenchyms hin, die dopplersonographischen Messungen zeigen ausgeprägte intrahepatische Shunts, wobei wegen der Neigung zu Enzephalopathie und Hyperammoniakämie ein porto-systemischer Shunt klinisch im Vordergrund steht. Daneben könnten intrahepatische arteriovenöse Shunts zur chronischen Herzinsuffizienz des Patienten beitragen. Die Analyse des systemischen Shuntvolumens entzog sich der nicht-invasiven echokardiographischen Untersuchung wegen der dreifachen Regurgitationsvitien des Patienten; auf die invasive Messung wurde wegen des reduzierten Allgemeinzustands und fehlender therapeutischer Konsequenzen verzichtet. Nach konservativer supportiver Therapie und Bluttransfusionen konnte der Patient in die hausärztliche Betreuung entlassen werden. Wenige Wochen später wurde der Patient wegen erneuter, transfusionspflichtiger (fünf Erythrozytenkonzentrate) Epistaxis und Enzephalopathie stationär aufgenommen und erhielt nach initialer Stabilisierung einmalig Bevacizumab (300mg i.v.) mit dem Ziel das Ausmass der Epistaxis und des intrahepatischen Shuntings zu reduzieren. Bei fortgesetzter Epistaxis mit erneutem Transfusionsbedarf (zwei Erythrozytenkonzentrate) wurde schliesslich die zunächst vom Patienten abgelehnte endonasale operative Blutstillung mit Einlage von Silastikfolien erfolgreich durchgeführt, sodass der Patient in die hausärztliche und ambulante rhinologische Betreuung entlassen werden konnte.

Fragen zu «Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Osler-Rendu-Syndrom)»

Frage 1

Die klinischen Kriterien zur Diagnose eines Morbus Osler/HHT umfassen? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Anämie
- b) Hämoptysen
- c) Positive Familienanamnese
- d) Reduzierte Vitalkapazität
- e) Café au lait

Frage 2

Die wichtigsten Organmanifestationen der HHT sind... (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) die Leber.
- b) das Gehirn.
- c) die Nieren.
- d) die Lungen.
- e) den Magendarmtrakt.

Frage 3

Alle Patienten mit fraglichem oder gesichertem Morbus Osler/HHT sollten auf vaskuläre Malformationen/Teleangiektasien in folgendem Organsystem untersucht werden: (Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Leber
- b) Magen-Darm-Trakt
- c) Gehirn
- d) Herz
- e) Lungen

Frage 4

Welche Aussage trifft nicht zu? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Gastrointestinale Blutungen können besonders im hohen Lebensalter zu ausgeprägten, lebensbedrohlichen Anämien führen.
- b) Die juvenile Polyposis ist auch in dem gemeinsamen Syndrom mit dem M. Osler mit einem Entartungsrisiko verbunden.
- c) Bei zentralnervösen Symptomen ist auf der Suche nach den Ursachen unter anderem an Auswirkungen von Gefäßmissbildungen in Lunge, Hirn und Rückenmark zu denken.
- d) Eine prophylaktische Antibiose sollte besonders bei allen Patienten mit Lebergefäßmissbildungen bei Eingriffen mit Bakteriämie diskutiert werden.
- e) Bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustands kommt neben einer Anämie besonders auch eine symptomatische Leberbeteiligung infrage.

Frage 5

Welche der folgenden Aussage über die HTT ist richtig? (Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Eine negative Familienanamnese schliesst das Vorliegen eines M. Osler sicher aus.
- b) Ein negatives molekulargenetisches Testergebnis schliesst einen M. Osler stets sicher aus.
- c) Betroffene von HTT tragen oft eine Teilschuld an den Ursachen ihrer Erkrankung.
- d) Die Curaçao-Kriterien beinhalten eine Epistaxis, Teleangiectasien, Heredität, Viszeralbeteiligung.
- e) Betroffene von HHT leiden insbesondere an Nausea.

Autoren

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin¹, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie², Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie³, Universitätsspital Zürich

¹Dr. med. Anne-Christin Stöwhas, ²Dr. med. Irene Guldenschuh, ³PD. Dr. med. Gustav Andreisek, ¹Prof. Dr. med. Christlieb Haller

Korrespondenzadresse

Prof.Dr.med. Christlieb Haller
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Christlieb.Haller@usz.ch

Bibliographie

1. Govani FS, Shovlin CL: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2009; 17: 860-871.
2. Fernandez LA, Garrido-Martin EM, Sanz-Rodriguez F, et al.: Therapeutic action of tranexamic acid in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): regulation of ALK-1/endoglin pathway in endothelial cells. Thromb Haemost 2007; 97: 254-262.
3. Guldmann R, Dupret A, Nivoix Y, Schultz P, Debry C: Bevacizumab nasal spray: Noninvasive treatment of epistaxis in patients with Rendu-Osler disease. Laryngoscope 2012; 122: 953-955.
4. Albinana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, Bernabeu C, Botella LM: Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. Thromb Haemost 2010; 103: 525-534.
5. Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM: Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet 1989; 32: 291-297.

6. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al.: Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008; 63: 259-266.
7. Faughnan ME, Palda VA, Gracia-Tsao G, et al.: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011; 48: 73-87.
8. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al.: Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012; 307: 948-955.

((Legenden))

Abb. 1: Indexpatient mit diskreten Teleangiektasien in charakteristischer Lokalisation (Ohrmuschel, Wange).

Abb. 2: Gleicher Patient, Duplex-Sonografie der Leber: Gefäßkonvolut mit portovenösem Shunt.

Abb. 3: Gleicher Patient, dynamische MRI der Leber mittels leberspezifischem Kontrastmittel: Multiple fokale Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen, die vereinbar sind mit intrahepatischen Shunts.

Frage 1

Richtig ist Antwort c).

Die folgenden Curaçao-Kriterien führen zur Diagnosestellung der HHT:

1. Hämorrhagie (rezidivierende, spontane Epistaxis)
2. Teleangiektasien (multiple und charakteristisch lokalisiert: besonders Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase)
3. Viszeralbeteiligung:
 - gastrointestinale Teleangiektasien
 - pulmonale arteriovenöse Malformationen
 - hepatische arteriovenöse Malformationen
 - zerebrale arteriovenöse Malformationen
4. Heredität (betroffene Verwandte 1. Grades), familiäre Häufung/Genetik

Frage 2

Richtig sind die Antworten a), b), d) und e).

Es finden sich arteriovenöse Malformationen im Bereich der Lunge, der Leber, des Gehirns, sowie Teleangiektasien im Gastrointestinaltrakt, die nicht selten das klinische Erscheinungsbild prägen und die Prognose bestimmen.

Frage 3

Richtig sind die Antwort a), b), c) und e).

Es finden sich arteriovenöse Malformationen im Bereich der Lunge, der Leber, des Gehirns, sowie Teleangiektasien im Gastrointestinaltrakt, die nicht selten das klinische Erscheinungsbild prägen und die Prognose bestimmen.). ((Autor: identisch mit Erklärung zu Antwort von Frage 2, richtig so?))

Frage 4

Richtig ist Antwort d).

Eine prophylaktische Antibiose sollte bei Patienten mit pulmonal arterio-venösen Malformationen (PAVM) bei Eingriffen mit Bakteriämie diskutiert werden.

Frage 5

Richtig ist Antwort d).

Die folgenden Curaçao-Kriterien führen zur Diagnosestellung der HHT:

5. Hämorrhagie (rezidivierende, spontane Epistaxis)
6. Teleangiektasien (multiple und charakteristisch lokalisiert: besonders Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase)
7. Viszeralbeteiligung
 - gastrointestinale Teleangiektasien
 - pulmonale arteriovenöse Malformationen
 - hepatische arteriovenöse Malformationen
 - cerebrale arteriovenöse Malformationen
8. Heredität (betroffene Verwandte 1. Grades), familiäre Häufung/Genetik

((Autor: identisch mit Erklärung zu Antwort von Frage 2, richtig so?))